Ueber die Pyrine

des

1-Benzyl-3-Methyl-5-Pyrazolons.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät der Landes-Universität zu Rostock

ACAD. LUGD BAT. BIBL.

vorgelegt von

JOHANN ERNST BOSZ

aus Amsterdam.

Rostock
Carl Hinstorffs Buchdruckerei
1909.

Referent: Prof. Dr. A. Michaelis.

Aan mijne moeder en aan de nagedachtenis
van Prof. Dr. H. W. Bakhuis Roozeboom.

Abkürzungen.

Ann.	= Justus Liebig's Annalen der Chemie.
Ber.	= Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft
Ch.-Ztg.	= Chemiker-Zeitung.
Ch.-Ztg.-Rep.	= Chemiker-Zeitung, Repertorium.
Diss.	= Dissertation.
D. R.-P.	= Deutsches Reichspatent.
Hab.	= Habilitationsschrift.
Journ.	= Journal für praktische Chemie. Neue Folge.
Bull.	= Bulletin de la société chimique.
C. r.	= Comptes rendus des séances de l'académie des sciences.
Gazz.	= Gazzetta chimica italiana.
Rend.	= Rendiconti della accademia dei lincei.
Soc.	= Journal of the chemical society.

Einleitung.

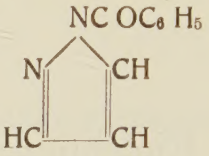
„Pyrazol“ nennt man eine organische fünfgliedrige heterocyclische Verbindung von der Zusammensetzung $C_3H_4N_2$. Dieser fünfgliedrige Ring wird im allgemeinen nach den Angaben von *Knorr*[1] von 1 bis 5 nummeriert und zwar:

Sieht man die Literatur der bis jetzt bekannten Pyrazolderivate durch, so bemerkt man bald, dass diese Derivate hauptsächlich entweder in 1-Stellung aliphatische, und zwar verhältnismässig kurze Gruppen, oder einen direkt an den Pyrazolkern gebundenen, manchmal substituierten Benzolkern tragen. Seltener sind die Fälle, in denen der Pyrazolkern in 1-Stellung einen Naphtalinkern trägt[2]. Dagegen sind Verbindungen, bei

1) Ann. 238, 144.

2) Max Müller. Inaug. Diss. Jena 1892; W. Danzfuss Inaug. Diss. Rostock 1901; A. Michaelis und W. Danzfuss Ann. 339, 185.

denen das aromatische Radikal in 1-Stellung durch einen aliphatischen Rest mit dem Stickstoff verbunden ist, nur in Form von Benzoylverbindungen bekannt, wie z. B. 1-Benzoylpyrazol [1].



Ich habe deshalb versucht, in das 3-Methyl-5-Pyrazolon und das 3-Methyl-5-Chlorpyrazol den Benzylrest einzuführen.

Die Untersuchung der so erhaltenen Verbindungen bildet den Gegenstand nachstehender Abhandlung.

---

1) Ber. 22, 2165; idem 26, 258; idem 28, 716; Ann. 279, 255; Sjollema, Inaug. Diss. Jena 1893; Hauberrisser, Inaug. Diss. Jena 1895 S. 22; E. Knorr, Inaug. Diss. Jena 1896.

Historische Uebersicht.

Obwohl Pyrazole erst seit dem Jahre 1880 bekannt sind, hat die Anzahl der jetzt dargestellten Pyrazolderivate einen ganz besonders grossen Umfang erreicht. Zahlreich sind gleichfalls die Forscher, die sich mit den Untersuchungen dieser 5-Ringe beschäftigt haben. Im Jahre 1896 wurden von *G. Cohn* die bis zum 1. Oktober 1896 bekannten Verbindungen geordnet und 1897 als „Tabellarische Uebersicht der Pyrazol-Derivate" herausgegeben. Hierin sind 683 Verbindungen mit ihren zahlreichen Herstellungsmethoden beschrieben.

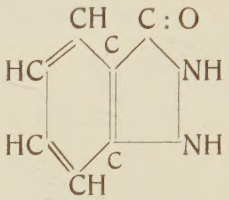
Nach dieser Zeit ist die Anzahl der Verbindungen, die sich von diesem Fünfring ableiten, noch erheblich gestiegen.

Eine kurze Uebersicht über die Entstehung und Ableitung der Formeln des Pyrazols und seiner Derivate zu geben scheint mir daher wohl angebracht zu sein.

Wie oben bereits erwähnt, wurde zuerst 1880 ein Pyrazolderivat im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München von Prof. *Emil Fischer*[1] beobachtet, indem dieser durch Erhitzen von

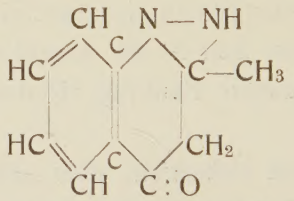
1) Ber. 13, 679.

Hydrazinbenzoesäure unter Wasserabspaltung das Anhydrid derselben darstellte. *Emil Fischer* gab dieser Verbindung die Konstitution:



in der also der neue Ring vorliegt, welcher nach unserer jetzigen Kenntnis als Isopyrazolon bezeichnet werden muss.

Die weiteren Untersuchungen im Jahre 1883 gingen dann in *Emil Fischer's* Laboratorium von *L. Knorr*[1] aus. Indem dieser Phenylhydrazin mit Acetessigester kondensierte, entstand unter Austritt von Wasser und Alkohol eine Verbindung $C_{10}H_{10}N_2O$. Diesen wichtigen Körper, das 1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazolon, fasste *Knorr* damals als eine dem Carbostyril ähnliche Substanz auf und bezeichnete ihn unter Aufstellung der Formel:



als Oxymethylchinizin[2]. Durch Einwirkung von Jodmethyl[3] auf denselben erhielt *Knorr* die 1884 als „Antipyrin“[4] bezeichnete Verbindung, die er zunächst

1) Ber. 16, 2597; L. Knorr Hab. Erlangen 1885; D. R. P. No. 26429.

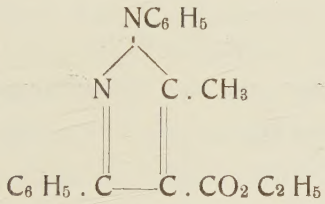
2) Ber. 17, 546.

3) Ber. 17, 549.

4) Ber. 17, 2037.

als Dimethyloxychinizin, oder unter Einführung von *A. Baeyer's* chemischen Nomenclatur [1] als Az-Methyl-Py-1-Methyl-3-Oxychinizin auffasste.

Durch die Untersuchungen von *Knorr* mit seinem Schüler *Albert Blank* [2] im Jahre 1885 wurde die wahre Natur dieser Körper aufgeklärt. Durch Kondensation von Benzoylacetessigester mit Phenylhydrazin erhielten diese Forscher eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{19} H_{18} N_2 O_2$, die ihren Untersuchungen zufolge die folgende Konstitution:



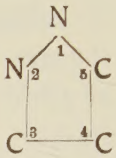
hatte. Der Körper erscheint demnach als Derivat eines Pyrrols, in welchem ein Methinradical durch ein Atom dreiwertigen Stickstoff ersetzt ist. Sie nannten denselben Methyldiphenylpyrazolcarbonsäureester.

Hierin wird zum ersten Male von einem „Pyrazol" gesprochen und dieser Name ist bis jetzt für den neuen Fünfring beibehalten.

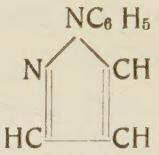
In einer ausführlichen Abhandlung: „Ueberführung des Acetessigesters in Pyrazolderivate" entwickelt *L. Knorr*[3] die Konstitution aller von ihm dargestellten Pyrazolverbindungen, indem er die Derivate so bezeichnet, dass die einzelnen Glieder des Pyrazolkerns von der

1) Ber. 17, 960.
2) Ber. 18, 311.
3) Ann. 238, 144.

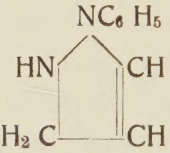
Gruppe NR über das zweite Stickstoffatom von 1 bis 5 gezählt werden [1].



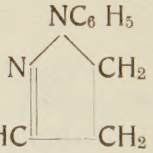
Nach dieser Anschauung von *Knorr* ist 1-Phenyl-pyrazol



die Muttersubstanz von zwei Dihydroverbindungen



und



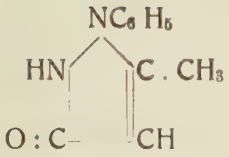
die man als Pyrazoline bezeichnet.

Hiervon leiten sich durch Substitution von zwei Wasserstoffatomen durch ein Sauerstoffatom zwei Pyrazolone, 3- und 5-Pyrazolon ab, ein Name, welcher in oben genannter Abhandlung eingeführt wurde, während von anderer Seite der Name „Lactazame“ [2] in Vorschlag gebracht wurde.

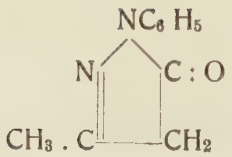
1) Von *Claisen* (Ber. 24, 3906.) wurde das Schema

gegeben.

2) R. Anschütz, V. v. Richters Chemie der Kohlenstoffverbindungen Bonn 1894 S. 357.



1-Phenyl-5-Methyl-3-Pyrazolon.

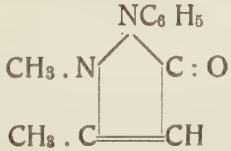


1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazolon.

Am meisten untersucht sind die 5-Pyrazolone, deren ersten Repräsentanten das oben angeführte 1-Phenyl-3-Methyl, 5-Pyrazolon darstellt.

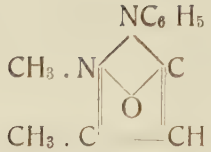
Das erste 3-Pyrazolon wurde von *Knorr* [1] 1887 durch Destillation von Cinnamylhydrazin dargestellt, wobei das 1-5-Diphenyl-3-Pyrazolon erhalten wurde. Von anderer Seite wurde für diese 3-Pyrazolone der Name „Isopyrazolone“ [2] vorgeschlagen.

Das Antipyrin ist ein 1-Phenyl-2-3-Dimethyl-5-Pyrazolon und bildet sich, indem an das zweite Stickstoffatom Jodmethyl angelagert und Jodwasserstoff durch Alkali abgespalten wird. Dass in der Tat das Methyl an das Stickstoffatom gebunden ist, wies *Knorr* dadurch nach, dass er das Antipyrin durch Kondensation von Methylphenylhydrazin und Acetessigester darstellte. Die Konstitution des Antipyrins ist danach



Eine andere Formel für dasselbe Pyrin, nach welcher der Sauerstoff mit dem Stickstoff in Verbindung steht, sodass ein oberer Betainring vorliegt,

1) Ber. 20, 1107.
2) Journ. 45, 87; Ber. 27, 957.



wurde von *Knorr*[1] 1896 nach einer eingehenden Diskussion der von *P. Griess*[2] untersuchten Betaine verworfen.

Inzwischen war von *Knorr*[3] auch eine weitere Darstellungsmethode von Pyrazolderivaten aufgefunden worden, indem er β-Diketocarbonsäureester mit Phenylhydrazin condensierte. Er erhielt so Pyrazolcarbonsäureester, die durch Verseifung und Abspaltung von Kohlensäure aus den erhaltenen Carbonsäuren in die entsprechenden Pyrazole übergingen, welche von *E. Fischer* und *Bülow*[4] auch direkt aus β-Diketonen und Phenylhydrazin dargestellt wurden.

Aus Epichlorhydrin und Phenylhydrazin stellte *L. Balbiano*[5] etwas später das 1-Phenylpyrazol dar unter Aufstellung der Formel:

Von ihm wurden auch verschiedene Tolylpyrazole[6] dargestellt. Die 3-Methylderivate des 1-Phenylpyrazols

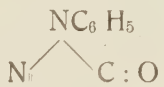
1) Ann. 293, 26.
2) Ber. 13, 246 u. 649.
3) Ber. 18, 311 u. 2256.
4) Ber. 18, 2131; vergl. Knorr. Ann. 238, 139.
5) Rend. 1887. I. 339; Gazz. 18, 1888 S. 354; idem 19, 1889 S. 128; Ch. Ztg. Rep. 1889 S. 195; Ber. 22. Ref. 238 u. 555.
6) Gazz. 18, 1888 S. 354; Ber. 22, Ref. 238.

wurden von *Knorr*[1] und *A. Andreocci*[2] durch Reduktion des 1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazolons erhalten.

Das freie Pyrazol wurde im Jahre 1889 von *Ed. Buchner*[3] zum ersten Male in der Weise dargestellt, dass 3-4-5-Tricarbonsäurepyrazol andauernd über den Schmelzpunkt erhitzt wurde. Für diese Verbindung ist von *Widmann*[4] auch der Name „Oiazol" vorgeschlagen worden.

Die genannte Tricarbonsäure erhielt *Buchner* nach einer allgemeinen von ihm aufgefundenen Synthese von Pyrazolen, die auf der Anlagerung von Diazofettsäuren an Säuren der Acetylenreihe beruht, durch Einwirkung von Acetylendicarbonsäureester auf Diazoessigsäureester.

Die Konstitution des Einwirkungsproduktes von Acetessigester und Phenylhydrazin, die nach *Knorr*, wie oben angeführt, durch die Formel



wiedergegeben wird, wurde im Jahre 1890 von *J. U. Nef*[5] und *Orren Emery*[6] diskutiert. *Nef* erhielt das erste Einwirkungsprodukt von Acetessigester und Phenylhydrazin als festen Körper und betrachtete dasselbe nicht wie *Knorr* als Hydrazon, sondern als Hydrazid

1) Ann 238, 198 u. 202; Ber. 20, Ref. 260.

2) Rend. 1891. I. Sem. S. 269; idem II. Sem. S. 157; Ber. 24, Ref. 648 u. 955.

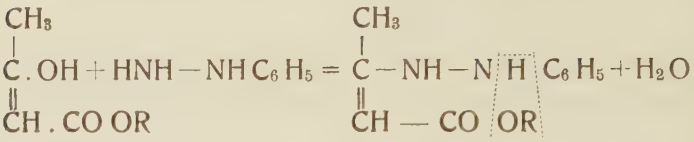
3) Ber. 22, 843 u. 2165; idem 23, 1103; Gazz. 1892 S. 22, 359; Ch. Ztg. Rep. 1890 S. 156; idem 1893 S. 4; D. R. P. No. 74619.

4) Journ. 38, 194.

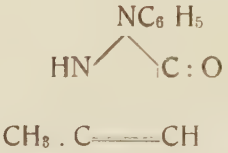
5) Ann. 258, 267; idem 266, 65 u. 124; Ber. 25, Ref. 21.

6) Ann. 260, 158.

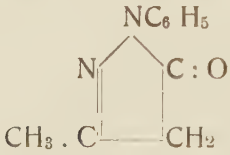
des Acetessigesters, indem dieser in der Enolform reagierte:



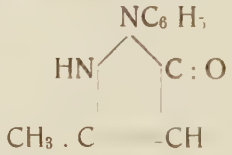
Durch Alkoholaustritt wurde dann eine Verbindung von der Konstitution:



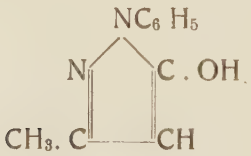
erhalten. Diese Ansicht hat sich dahin ausgeglichen, dass das 1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazolon in verschiedenen tautomeren Formen zu reagieren vermag.



Methylenform.



Iminform.



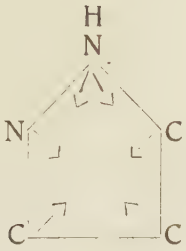
Phenolform.

Die Konstitution des Pyrazols wurde von verschiedenen Forschern diskutiert. *Bamberger* [1], veranlasst durch eine Mitteilung von *Ciamician* und *Zanetti* [2], stellt

1) Ber. 24, 1761.

2) Ber. 23, 1547; idem 26, 1711; Ann. 273, 373.

1891 eine Formel auf, nach welcher der Stickstoff der NH- oder NR-Gruppe fünfwertig ist und eine zentrale Bindung stattfindet.

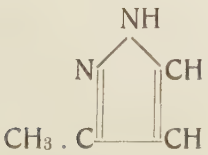


In der Tat verhält sich das Stickstoffatom der NR-Gruppe ganz anders wie das zweite Stickstoffatom, da es niemals Alkyljodide addiert.

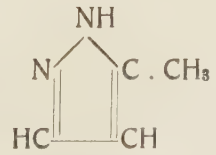
Prof. *Ed. Buchner & M. Fritsch* [1] geben im Jahre 1893 noch eine andere Konstitutionsformel,

welche mit der von *Balbiano* aufgestellten übereinstimmt.

Die von *Knorr* gefundene Tatsache, dass 3-Methylpyrazol und 5-Methylpyrazol identisch waren, war für die Konstitution des Pyrazols noch von besonderer Wichtigkeit.



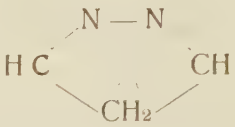
3-Methylpyrazol.



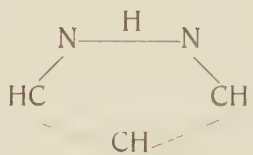
5-Methylpyrazol.

1) Ber. **26**, 256.

Um dieses Verhalten zu erklären, diskutierte *Knorr*[1] die Annahme der symmetrischen oder Methylenformel. Gegen diese:



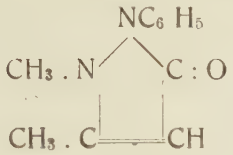
spricht indessen, dass die Pyrazole das Verhalten secundärer Basen zeigen. Sie liefern leicht Harnstoffe und Urethane und reagieren sowohl für sich, als auch in Form der Silbersalze[2] mit Halogenalkylen unter Bildung tertiärer Basen. Nachdem *Knorr* diese Formel verworfen hatte, stellte er eine andere Hypothese auf, welche mit der von *Kekulé*[3] angenommenen Erklärung für Orthobiderivate und dessen Oscillationshypothese vollständig analog ist. Diese Hypothese lautet: „Die Identität von 3- und 5-Methylpyrazol ist bedingt durch die intramoleculare Atombewegung des Pyrazols. Beide Formen stellen Phasen der Atombewegung dar, sodass die Isomerie der Tautomerie Platz macht." Danach würde dem Pyrazol die Formel:



zukommen und das Wasserstoffatom zwischen beiden Stickstoffatomen hin und her schwingen.

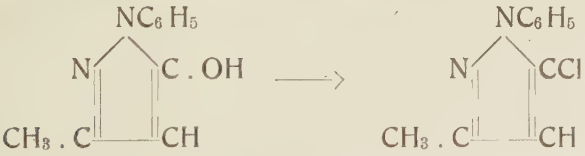
1) Ann. 279, 191 u. 247; Ber. 27, Ref. 640.
2) Ber. 22, 2165; Ann. 273, 261.
3) Ann. 162, 85.

Die im Jahre 1886 aufgestellte Antipyrinformel:



hat bis 1901 kaum Widerspruch erfahren. *P. Friedländer*[1] machte auf die Möglichkeit aufmerksam, dass das Antipyrin einen sechsgliedrigen Ring enthalten könne, und *J. Thoms*[2] sprach die Vermutung aus, dass die Base das 1-Phenyl-2-Methyl-3-Pyrazolon sei, Annahmen, welche sich beide nicht bestätigt haben.

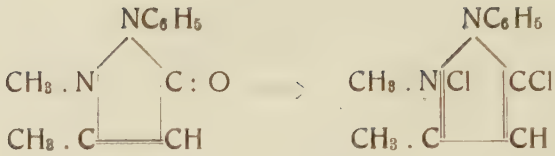
Dagegen wurde diese Formel im Jahre 1901 durch die Untersuchungen von *A. Michaelis* und dessen Schülern ernstlich erschüttert. *A. Michaelis* und *Röhmer*[3] hatten 1898 gefunden, dass durch Einwirkung von Phosphor-oxychlorid auf 1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazolon, indem es in der Hydroxylform reagierte,



das 1-Phenyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol entstand. *A. Michaelis* und *R. Pasternack*[4] untersuchten nun auch die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das Antipyrin und erhielten so das Chlormethylat des oben angeführten 1-Phenyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols,

---

1) Fortschritte der Theerfarbenfabrication 1877—1887S. 209.
2) Ber. d. pharm. Ges. 1892.
3) Ber. 31, 2908.
4) Ber. 32, 2400.



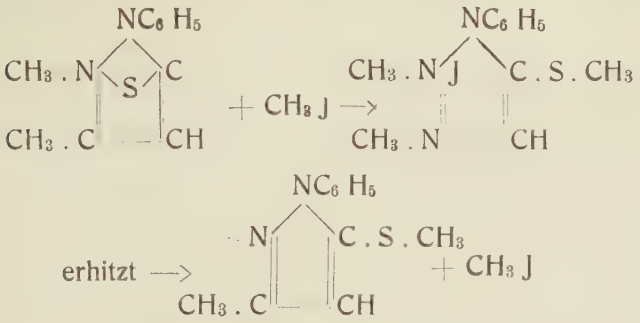
Antipyrin. 1-Phenyl-2-Chlormethyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol.

das durch Behandeln mit Alkali wieder in Antipyrin überging. Es war also durch die Einwirkung des Phosphoroxychlorids der Sauerstoff des Antipyrins durch 2 Chloratome ersetzt; aber diese zwei Chloratome waren nun nicht beide an das 5-Kohlenstoffatom gebunden, sondern das eine an das 2-Stickstoffatom und das andere an das 5-Kohlenstoffatom. Damit war nun wieder die von *Knorr*[1] verworfene *Griess*'sche Betainformel in den Vordergrund gerückt.

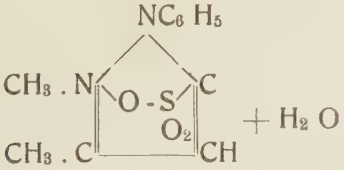
In Verbindung mit *H. Bindewald*[2] und *M. Stein*[3] stellte dann *A. Michaelis* durch Einwirkung von Kaliumsulfhydrat bezw. Kaliumhydroselenid das Thio- und Selenopyrin dar. Während *F. Stolz*[4] fast gleichzeitig mit *A. Michaelis*[5] das Iminopyrin erhielt, beschrieb letzterer auch das Anilopyrin[6]. Es waren also jetzt neben dem Antipyrin eine ganze Reihe ähnlicher Verbindungen bekannt, die gemeinschaftlich als Pyrine bezeichnet werden[7].

1) Ann. 293, 16.
2) Ann. 320, 4.
3) Ann. 320, 32.
4) Ber. 36, 3279.
5) Ber. 34, 726.
6) Ber. 36, 3271.
7) Ber. 339, 117.

Die Thiopyrine wurden 1904 von *A. Michaelis* und dessen Schülern *A. Besson*, *M. Kober* und *W. Möller*[1] eingehend untersucht. Mit Jodalkylen verbinden sich dieselben schon bei gewöhnlicher Temperatur zu Jodalkylaten, die beim Erhitzen Jodalkyl abspalten und so die Pseudothiopyrine oder Thioalkylpyrazole liefern [2].



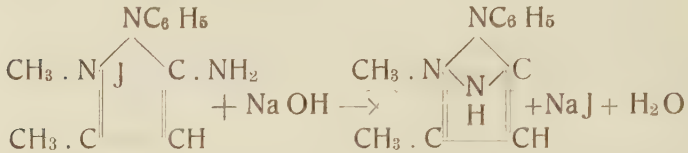
Durch Oxydationsmittel gehen diese Pyrine in die Thio- (bezw. Seleno-) pyrintrioxyde über, welch letztere auch durch Einwirkung von schwefligsaurem Natrium auf die Antipyrinchloride entstehen. Dadurch ist festgestellt, dass ihre Konstitution die innerer Salze einer Sulfonsäure ist [3].



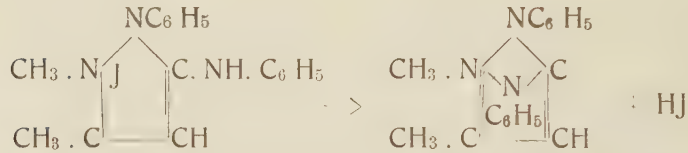
Die Iminopyrine wurden von *Stolz*[4] durch Einwirkung von Ammoniak auf Antipyrinchlorid erhalten,

1) Ann. 331, 197 u. 208; idem 361, 251.
2) Ann. 320, 25; idem 331, 221.
3) Ann. 331, 206.
4) Ber. 36, 3279.

von *A. Michaelis* durch Einwirkung von Alkali auf das Jodmethylat des von *Walther*[1] beschriebenen 1-Phenyl-3-Methyl-5-Amidopyrazols.



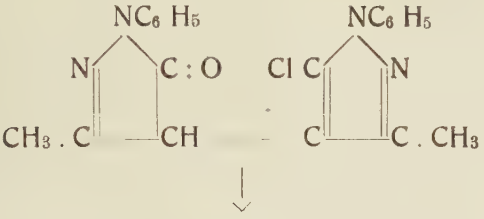
Dieses 1-Phenyl-3-Methyl-5-Amidopyrazol wurde 1901 auch von *A. Michaelis* und *E. Gunkel*[2] durch Erhitzen mit kohlensaurem Ammonium erhalten und zuerst für ein Iminopyrin gehalten. Ebenso wie Iminopyrin wurde das Anilopyrin von *A. Michaelis* und *E. Hepner*[3] 1903 aus dem Jodmethylat des 1-Phenyl-3-Methyl-5-Anilopyrazols dargestellt.



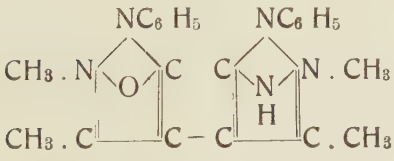
Die substituierten Iminopyrine wurden 1905 von *A. Michaelis* mit *Brust, Blume* und *Danzfuss*[4] eingehend untersucht. Gemischte Pyrine, welche zwei verschiedene Pyrine mit einander verbinden, sind untersucht von *Michaelis* in Verbindung mit *E. Schmiedekampf* und *Otto Rademacher*[5]. Diese Forscher erhielten aus dem Bis, 1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazolon über das entspre-

1) Journ. 55, 143.
2) Ber. 34, 726; Erich Gunkel, Diss. Rostock 1902.
3) Ber. 36, 3271.
4) Ann. 339, 134, 165 u. 185.
5) Ann. 354, 55; Rademacher, Inaug. Diss. Rostock 1903; Schmiedekampf, idem 1905.

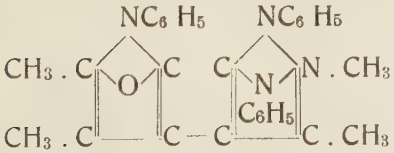
chende 5-Chlorpyrazol, Antithio-, Antiimino- und Antianilopyrin,



Antithiopyrin.



Antiiminopyrin.



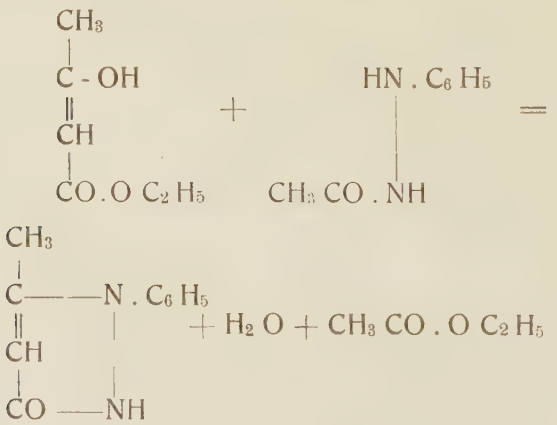
Antianilopyrin.

während aus dem Bischlorpyrazol die entsprechenden Bispyrine erhalten wurden.

Vermittelst des mit dem 1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazol isomeren 1-Methyl-3-Phenyl-5-Pyrazolons erhielt ferner *Michaelis* mit *Rassmann* und *Dorn* [1] das Isoanti-, Isothio- und Isoselenopyrin, bei welchen ebenfalls das Methyl und das Phenyl mit einander vertauscht sind.

1) Ann. 352, 152.

Ein 3-Antipyrin, das sich von dem obengenannten 3-Pyrazolon ableitet, ist zuerst von *Lederer*[1] erhalten worden und durch seine giftige Wirkung von dem 5-Antipyrin verschieden[2]. *Lederer* bezeichnete dieses Antipyrin zuerst als Isoantipyrin. Es wurde nur oberflächlich untersucht, da das 1-Phenyl-5-Methyl-3-Pyrazolon, durch dessen Methylierung man es erhielt, sich nur sehr schwer darstellen liess. Diese Schwierigkeit wurde durch die Untersuchungen von *Michaelis* und *C. Mayer*[3] beseitigt, denen es gelang, eine bequeme Methode zur Darstellung des 3-Pyrazolons aufzufinden. Sie zeigten, dass bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein Gemisch von Acetylphenylhydrazin und Acetessigester sich in glatter Reaktion das 1-Phenyl-5-Methyl-3-Pyrazolon bildet, entsprechend der Gleichung

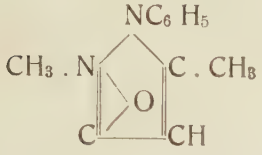


1) Ch. Ztg. 1891 S. 1831; Journ. 45, 91; Ber. 25, Ref. 376.

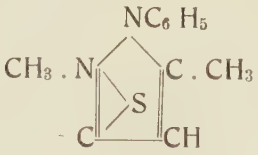
2) *Dr. Glette,* Beiträge zur Kenntnis einiger Pyrazolonderivate, Inaug. Diss. der med. Fakultät Rostock 1906.

3) Ann. 338, 267; Carl Mayer, Gekrönte Preisschrift und Inaug. Diss. Rostock 1903; Ann. 350, 288; idem 358, 127.

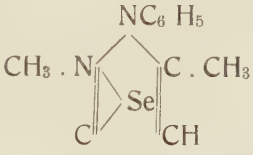
Vermittelst dieses 3-Pyrazolons wurden nun auch die entsprechenden 3-Pyrine, das 3-Antipyrin, das 3-Thiopyrin und das 3-Selenopyrin dargestellt, welche dann genauer untersucht wurden.



3-Antipyrin.

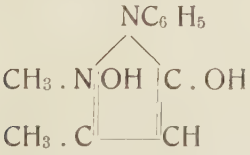


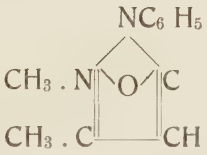
3-Thiopyrin.

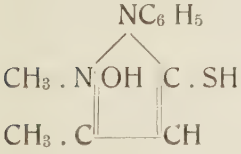


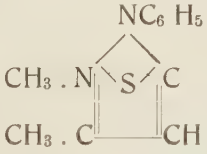
3-Selenopyrin.

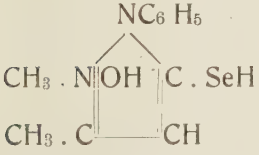
Michaelis betrachtet alle Antipyrine als innere Anhydride von Ammoniumhydroxyden, sodass die Hydroxylgruppe als electronegatives Radikal die in 5-Stellung gegenüberstehende Ammoniumhydroxydgruppe neutralisiert,

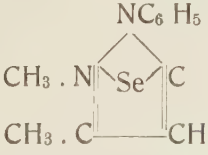




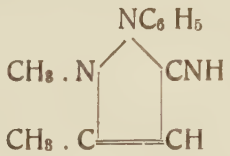








während *Knorr* an der von ihm aufgestellten Formel festhält und ebenso auch *Stolz* und *Roser* ihre Formel für das Iminopyrin



nicht verlassen.

Für das Thio- und Selenopyrin ist jedenfalls die von *Michaelis* aufgestellte Formel am wahrscheinlichsten, während es bei dem Antipyrin und dem Iminopyrin zweifelhaft sein kann, welche Formel richtig ist. Am wahrscheinlichsten ist es noch, dass das Antipyrin, wie oben bei den 5-Pyrazolen angeführt, nach beiden Formeln zu reagieren vermag.

Wenn es auch immer schwer sein und bleiben dürfte, eine allen Tatsachen gerecht werdende Formel aufzustellen, so wird doch selbst der hartnäckigste Verfechter der *Knorr*'schen Formel nicht umhin können, auch die Berechtigung der *Michaelis*'schen Formel anzuerkennen.

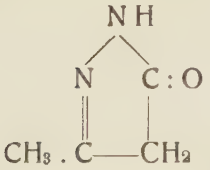
Diese Uebersicht kann zwar nicht beanspruchen, eine vollständige Wiedergabe alles dessen zu sein, was seit dem Bekanntwerden der Pyrazolverbindungen über diese bis jetzt geschrieben worden ist, doch hoffe ich, dass es mir gelungen ist, das wiederzugeben, was für die Feststellung der Konstitution derselben von Wichtigkeit geworden ist.

Experimenteller Teil.

I.

Das Ausgangsmaterial.

3-Methyl-5-Pyrazolon.



Im Anfang wurde dieses Ausgangsmaterial, welches eine in Nadeln krystallisierende Substanz darstellt, nach der Methode von *Knorr*[1] gewonnen:

„In 100 ccm. Doppeltnormal-Kalilauge werden 13 gr. fein pulverisiertes Hydrazinsulfat und 13 gr. Acetessigester eingetragen und die Lösung eingedampft. Dem gepulverten Rückstande ent-

1) Ber. 29, 253.

zieht man das 3-Methylpyrazolon durch kochenden Methylalkohol."

Da nach dem Verdunsten des Methylalkohols das 3-Methyl-5-Pyrazolon meistens mit noch etwas Kaliumsulfat gemischt zurückblieb, auch oft etwas bräunlich gefärbt war, ist eine Ausziehung vermittelst absoluten Aethylalkohols im Soxhletapparat vorzuziehen, wodurch ein weit reineres Produkt erhalten wurde. Auch führt diese Reinigungsmethode weit schneller zum Ziel.

Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser wurde das Produkt rein erhalten; es zeigte einen Schmelzpunkt von 220°.5 [1] im Gegensatz zu den Angaben von *Curtius* und *Jay* [2], *J. Thiele* und *O. Stange* [3] und *R. von Rothenburg* [4], welche die Schmelzpunkte 215°, 216° und 219° fanden.

Später wurde zur Vorschrift von *Curtius* und *Jay* übergegangen, welche lautet:

„Acetessigäther wirkt auf Hydrazinhydrat unter starker Erwärmung und sofortiger Abscheidung von Methylpyrazolon ein. Praktisch verfährt man in der Weise, dass man zu dem in Wasser suspendierten Acetessigester unter Erwärmen und Umschütteln so lange Hydrazinhydrat zufügt, bis die Flüssigkeit bleibend al-

1) Sämtliche in dieser Abhandlung angegebene Schmelzpunkte sind mit geaichten Normaltermometern nach Anschütz bestimmt.

2) Journ. 39, 52; Ber. 22, Ref. 134; Diss. Erlangen 1888. S. 39.

3) Ann. 283, 32.

4) Ber. 27, 790.

kalisch reagiert. Nach dem Erkalten scheidet sich fast die ganze Masse des entstandenen Methylpyrazolons aus der schwach rötlich gefärbten Flüssigkeit in weissen Krystallen ab. Aus der Mutterlauge gewinnt man bis zum letzten Tropfen dieselbe einheitliche Substanz."

Hierdurch wurde das zeitraubende Ausziehen mit Alkohol beseitigt, indem zugleich die Substanz in derartiger Reinheit gewonnen wurde, dass dieselbe nach dem Trocknen sich zur Weiterverarbeitung eignete.

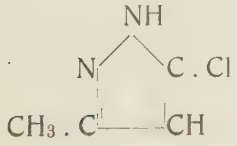
Der höher gefundene Schmelzpunkt gab Veranlassung, die Substanz näher zu untersuchen.

0,1783 gr. Substanz gaben 0,3230 gr. CO_2 und 0,0896 gr. H_2O.

0,0932 gr. Substanz gaben 22,7 ccm. N bei 11^0 und 754 mm. Barometerdruck.

Berechnet für $C_4H_6ON_2$:	Gefunden:
49,45 % C.	49,41 % C.
5,49 „ H.	5,62 „ H.
28,87 „ N.	29,04 „ N.

3-Methyl-5-Chlorpyrazol.



Diese Verbindung, welche zu den hiernach anzuführenden Substanzen den Zugang bildet, wurde zum ersten Male von *A. Lachwitz*[1] dargestellt. Da aber beim Beginn dieser Arbeit genannte Dissertation noch nicht veröffentlicht war, und die ersten Versuche sehr schlechte Ausbeuten lieferten, mussten zunächst Methode und Bedingungen zur Herstellung dieser Verbindung von mir eingehend untersucht werden.

Deswegen wurde eine Kurve hergestellt über die verschiedenen Ausbeuten bei verschiedenen Temperaturen. Jedesmal wurde dabei ausgegangen von 5 Gramm reinem 3-Methyl-5-Pyrazolon vom Schmelzpunkt 220°.5, welche mit 10 Gramm frisch destilliertem Phosphoroxychlorid in möglichst gleich grossen Röhren eingeschmolzen und in einem vorher kontrollierten mit Thermostat versehenen *Carius* - Ofen erhitzt wurden. Der Inhalt der erkalteten Röhren, in denen beim Oeffnen niemals ein Druck war, wurde in ein Becherglas mit wenig Eiswasser, stehend in einer Kältemischung, ausgegossen und mit Kalilauge genau neutralisiert. Bevor ich zu einer Ausschüttelung mit Aether überging, wurde aus reinem 3-Methyl-5-Chlorpyrazol vom Schmelzpunkt 119° der Teilungscoefficient aus dem *Berthelot*'schen Gesetz:

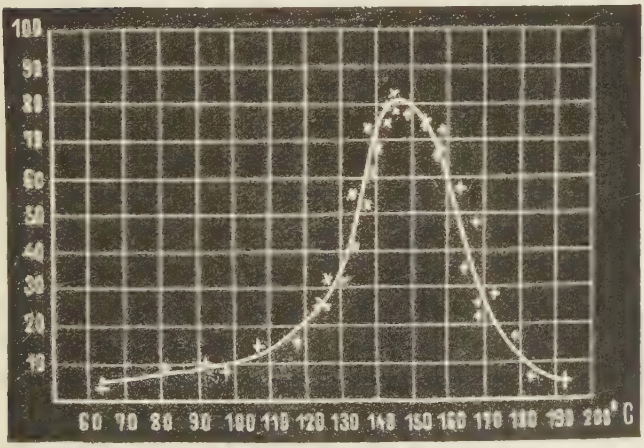
$$\frac{X_1}{l} = K \frac{X_0 - X_1}{m}$$

ermittelt. Gefunden wurde aus 7 Versuchen etwa rund $K = {}^1/_{20}$ bei 16°, wonach $^1/_5$ der Menge an Chlorpyrazol

1) Inaug. Diss. Rostock 1908 S. 23.

in der alkalischen Lösung zurückblieb. Die Reaktionsmassen wurden also fünf Mal mit Aether ausgeschüttelt; die zurückgebliebene Menge betrug somit circa $(^1/_5)^5$. Der Aether wurde mit Chlorcalcium getrocknet und danach abdestilliert, und das Chlorpyrazol aus einer Mischung von 8 Teilen Petroläther und 2 Teilen Ligroin umkrystallisiert. Das gebrauchte Chlorcalcium wurde für sich getrocknet und mit wasserfreiem Aether gewaschen. Auch die Mutterlauge wurde eingedampft und wieder mit wasserfreiem Aether aufgenommen, um möglichst quantitativ alle Substanz zu gewinnen. Die so gewonnenen Substanzmengen eines Rohres wurden zusammen gewogen.

So wurden 32 Versuche gemacht, indem immer 12 Stunden erhitzt wurde.



Temperatur.

Quantitative Chlorierung von 3-Methyl-5-Pyrazolon

No.	Grade Celsius	Dauer der Erhitzung.	Ausbeute in Prozenten nach 5-maliger Ausschüttelung.
1	62	12 Stunden	6
2	81	12 „	9
3	91	12 „	10
4	97	12 „	9
5	109	12 „	15.2
6	117	12 „	16.1
7	122	12 „	22.9
8	127	12 „	32.8
9	130	12 „	33.3
10	132	12 „	40.7
11	133	12 „	55.8
12	135	12 „	53.7
13	137	12 „	63.2
14	138	12 „	74.0
15	139	12 „	69.3
16	142	12 „	75.1
17	143	12 „	79.5
18	144	12 „	81.8
19	145	12 „	79.1
20	149	12 „	78.2
21	154	12 „	72.0
22	156	12 „	70.8
23	157	12 „	64.9
24	161	12 „	56.6
25	164	12 „	34.7
26	167	12 „	48.6
27	169	12 „	22.8
28	169	12 „	20.4
29	173	12 „	24.0?
30	179	12 „	16.1
31	184	12 „	6
32	191	12 „	5

Als Resultat ergibt sich, dass bei einer Temperatur von 144° die höchste Ausbeute, nämlich 81,8% erhalten wurde, indem bei niedrigerer Temperatur die Ausbeute sehr rasch sinkt und Ausgangsmaterial zurückgewonnen wird; bei höherer Temperatur vermindert sich die Ausbeute ebenfalls schnell unter Bildung von Harzmassen. Diese Harzmassen sind auch für die Verarbeitung schädlich, da diese teilweise mit von dem Aether

aufgenommen werden, teils das Chlorpyrazol in sich einschliessen, sodass einige Male mehr ausgeschüttelt werden musste.

In der Literatur fand ich nur eine Mitteilung von *W. Rassmann*[1] über die Chlorierung des Pyrazolringes, wobei bei der Herstellung von 3-Phenyl-5-Chlorpyrazol eine Erhitzung von 150 ° unwirksam blieb, während bei 190-200 ° eine gute Ausbeute erhalten wurde.

Zur Gewinnung des 3-Methyl-5-Chlorpyrazols für die Weiterverarbeitung wurde genau derselbe Weg eingeschlagen:

25 gr. 3-Methyl-5-Pyrazolon und 50 gr. $POCl_3$ wurden im Einschmelzrohr 12 Stunden auf 144 ° erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde in ein Becherglas mit wenig Eiswasser unter Kühlung ausgegossen und mit technischer Kalilauge versetzt. Die so erhaltene Flüssigkeit wurde fünfmal mit Aether ausgeschüttelt, der Aether mit Chlorcalcium getrocknet und danach abdestilliert. Das so erhaltene Produkt wurde hiernach einmal aus einer Mischung von 8 Teilen Petrolaether und 2 Teilen Ligroin umkrystallisiert und war alsdann für die Weiterverarbeitung rein genug.

Das reine 3-Methyl-5-Chlorpyrazol stellt eine weisse krystallinische Substanz dar vom Schmelzpunkt 119°. Es ist bei gewöhnlichem Druck unzersetzt destillierbar bei 249°—250° und zeigt nach dem Erstarren denselben Schmelzpunkt. *Lachwitz* gibt an, es destilliere bei 255°—260°.

---

1) Inaug. Diss. Rostock 1902.

0,1232 gr. Substanz gaben 0,1512 gr. AgCl.

Berechnet für $C_4 H_5 N_2 Cl$:	Gefunden:
30,46 % Cl.	30,32 % Cl.

Die Substanz ist in Aether, Ligroin, Toluol, Alkohol, Chloroform, Eisessig, Alkalien und Alkalicarbonaten löslich. Mit Wasserdampf ist sie nur sehr wenig flüchtig. Sie gibt mit Silbernitrat eine Fällung, welche in Ammoniak unlöslich ist. Auch mit Quecksilbersalzen gibt sie eine Fällung. Beide Fällungen sind in konzentrierter Salpetersäure löslich. Mit Blei-, Mangan- und Kupfersalzen gibt sie keine Fällungen im Gegensatz zu dem 3-Methyl-5-Pyrazolon, welches hiermit sehr schwer lösliche Niederschläge liefert.

Der Körper hat weiter einen stechenden bitteren Geschmack und einen unangenehmen sehr anhaftenden und Kopfschmerzen erregenden Geruch. Herr Staatsrat Prof. Dr. *Kobert* war so freundlich, denselben auf seine Wirkung zu prüfen, wofür ich auch an dieser Stelle bestens danke. Nach dieser Untersuchung muss die Verbindung als unschädlich betrachtet werden, weil 0,5 gr. Substanz pro Kilogramm Tier (Hund) innerlich unwirksam ist und namentlich keine Narcose hervorruft.

Silberdoppelsalz des 3-Methyl-5-Chlorpyrazols.

$[C_4 H_5 N_2 Cl]\ Ag NO_3$.

Diese Verbindung wurde zufällig erhalten durch Ausschütteln einer grösseren Menge (200 gr.) 1-Benzyl-

3-Methyl-5-Chlorpyrazol[1] mit reiner Natronlauge und Ausschüttelung dieser Natronlauge wieder mit Aether. Dieses Verfahren war eingeschlagen worden, um 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol auch aus der Natronlauge zu entfernen. Zu dieser alkalischen stark ätherhaltigen Flüssigkeit (5 Liter) wurde nach Ansäuern mit Salpetersäure viel Silbernitratlösung zugesetzt, um das 3-Methyl-5-Chlorpyrazol so zurückzugewinnen. Ein flockiger Niederschlag entstand.

Als nach circa 24 Stunden abgesaugt wurde, fanden sich einige lange Nadeln, welche herausgefischt, mit verdünnter Salpetersäure und danach mit Wasser und Aether gewaschen, sich bei der Analyse als obige Verbindung erwiesen.

0,0890 gr. Substanz gaben 0,0332 gr. Ag.

Berechnet für	Gefunden:
$[C_4 H_5 N_2 Cl] Ag NO_3$:	
37,67 % Ag.	37,31 % Ag.

Die Verbindung schmilzt bei 122°.

Auch der amorphe Niederschlag wurde untersucht, und es zeigte sich, dass diese Fällung keine einheitliche Verbindung war, da sie einen schwankenden Silbergehalt aufwies und unregelmässig schmolz.

Es scheint ein Gemisch von $[C_4 H_5 N_2 Cl] Ag NO_3$ und $C_4 H_5 N_2 Cl. Ag$ zu sein, wie nachstehende drei Analysen von unter verschiedenen Verhältnissen hergestelltem Material zeigten:

I. 0,1378 gr. Substanz gaben 0,0616 gr. Ag.
II. 0,1042 „ „ „ 0,0489 „ „
III. 0,1401 „ „ „ 0,0575 „ „

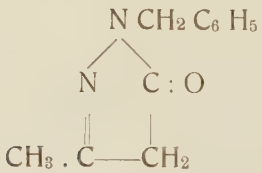
1) Diese Abhandlung pag. 31.

Berechnet für $[C_4 H_5 N_2 Cl] Ag N O_3$:		Berechnet für $C_4 H_5 N_2 Cl . Ag$:
37,67 % Ag.		48,30 % Ag.
I.	II.	III.
Gefunden: 44,70 %.	46,93 %.	41,04 % Ag.

II.

Die Derivate des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Pyrazolons.

1-Benzyl-3-Methyl-5-Pyrazolon.



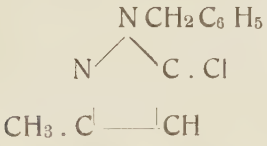
Zur Gewinnung des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Pyrazolons wurde die Lösung von 1 Molecül 3-Methyl-5-Pyrazolon in absolutem Alkohol mit einer eben solchen Lösung von 1 Molecül Natrium versetzt. Zu dieser Mischung wurde eine absolut-alkoholische Lösung von 1 Molecül Benzylchlorid allmählich zugefügt und das Ganze 24 Stunden am Rückflusskühler gekocht, wobei schon nach circa einer halben Stunde die Ausscheidung von Kochsalz anfing.

Nachdem vom Kochsalz abfiltriert und die Lösung auf dem Wasserbad eingeengt war, wurde eine ölige zähe Masse erhalten, woraus sich nach langem Stehen im Vacuum über Schwefelsäure derbe Krystalle vom

Schmelzpunkt 199° ausschieden. Als Nebenreaktion hatte sich noch Benzyläther gebildet, wovon das Pyrazolon weder durch Umkrystallisieren, noch durch Destillieren ganz zu befreien war.

Das so erhaltene 1-Benzyl-3-Methyl-5-Pyrazolon löst sich in warmem Wasser, Alkohol, Säuren, Alkalien, Alkalicarbonaten und Ammoniak, jedoch ist es in Aether und Ligroin unlöslich. Ammoniakalische Silberlösung wurde von der Verbindung beim schwachen Erwärmen unter Spiegelbildung reduziert; mit Benzaldehyd entsteht beim Erhitzen eine orangerote Färbung, welche nach Zusatz von Eisessig durch Zinkstaub wieder verschwindet.

1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol.



Zur Herstellung dieser Verbindung wurde ein Molecül 3-Methyl-5-Chlorpyrazol in absoluten Alkohol eingetragen, worin vorher ein Molecül Natrium gelöst war. Allmählich wurde hierzu eine absolut-alkoholische Lösung von 1,1 Molecül Benzylchlorid zugesetzt und dieses Gemisch etwa 20 Stunden im Oelbade am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Wegen des sich abscheidenden Kochsalzes war öfteres Umschwenken notwendig, da sonst die Flüssigkeit sehr stiess. Nach dem Abfiltrieren und Eindampfen der Flüssigkeit wurde eine ölige Masse erhalten, welche noch immer etwas Kochsalz enthielt.

Um dieses ganz fortzuschaffen, wurde die ölige Masse im Scheidetrichter mit Aether verdünnt und mit Wasser ausgeschüttelt. Der Aether wurde darauf abdestilliert, wobei ein bräunlich gefärbtes Oel zurückblieb. Dieses Oel wurde unter gewöhnlichem Druck destilliert und die von 260° bis 320° übergehende Fraction aufgefangen und für sich nochmals sorgfältig fractioniert.

Alle Fractionen wurden in eine Kältemischung von fester Kohlensäure und Aether gestellt. Hierbei schied sich bei den Fractionen 260°—275° und 275°—285° eine feste Phase in Krystallform aus, welche sich beim Untersuchen als reines Ausgangsmaterial erwies.

Um das Ausgangsmaterial von dem 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol quantitativ zu trennen, wurde von der Eigenschaft des 3-Methyl-5-Chlorpyrazols Gebrauch gemacht, dass es in Natronlauge löslich ist. Das Oel wurde somit im Scheidetrichter solange mit reiner (chlorfreier) verdünnter (3%) Natronlauge ausgeschüttelt, bis diese nach dem Ansäuern mit Silbernitrat die oben erwähnte Fällung nicht mehr gab. Danach wurde bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion mit destilliertem Wasser ausgeschüttelt, im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet und das Oel destilliert. Das Destillat wurde auf seinen Gehalt an Chlor untersucht, wobei ich zu wenig Chlor fand. Dies war auf einen Gehalt an Benzyläther zurückzuführen.

Um den Benzyläther zu beseitigen, wurde vergebens versucht, ein salzsaures Salz des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols herzustellen.

Das Oel wurde in absolutem Aether gelöst und in diese Lösung absolut trocknes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Wenn die ätherische Lösung des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols nicht zu konzentriert war, so entstanden bald bei Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung zwei Schichten, wovon die unterste eine Lösung des salzsauren Salzes darstellte. Bei direktem Einleiten in einen stark gekühlten Scheidetrichter konnte ich die Schichten leicht trennen. War dagegen die ätherische Lösung des Oeles zu konzentriert, so wurden beim Einleiten von Salzsäure keine zwei Schichten erhalten. Die oberste Schicht enthält die Gesamtmenge an Benzyläther neben etwas 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol. Die unterste Schicht wurde im Scheidetrichter mit Wasser ausgeschüttelt und die ätherische Lösung eingeengt und destilliert.

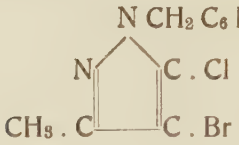
Das so erhaltene reine 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol siedet unter gewöhnlichem Druck bei 299 ° — 300 ° konstant. Es ist eine sehr hellgelbe Flüssigkeit vom spec. Gewicht 1,1664 bei 23 °, welche auch durch starke Abkühlung (flüssige Luft) unter Reibung mit einem Glasstab nicht krystallinisch wird.

0,1707 gr. Substanz gaben 0,1172 gr. Ag Cl.

Berechnet für	Gefunden:
C_{11} H_{11} N_2 Cl.:	
17,15 % Cl.	16,98 % Cl.

Das 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol ist in konzentrierter Salzsäure löslich und fällt beim Hinzufügen von Wasser wieder aus; weiter ist es löslich in Aether, Alkohol, Ligroin und Essigsäure, unlöslich in Alkalien.

1-Benzyl-3-Methyl-4-Brom-5-Chlorpyrazol.



Zur Herstellung dieser Verbindung wurde ein Molecül reines 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol in Eisessig gelöst und mit zwei Molecülen Brom in gleichem Lösungsmittel allmählich zusammen gebracht. Nach 18 Stunden war die Flüssigkeit vollständig entfärbt; es wurde nun hierzu tropfenweise Wasser unter ständigem Umschütteln gegeben. Die Bromverbindung schied sich dabei als schweres Oel ab.

Nachdem die Emulsion sich in 2 Schichten abgesondert hatte, wurde die obere Schicht abgehebert und darauf zu dem Oel nochmals Wasser gegeben. Darauf wurde das Oel mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrocknet und der Aether abdestilliert.

Das so erhaltene Oel wurde, falls reines 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol angewandt wurde, durch Zusatz von ein Paar Tropfen Alkohol unter Abkühlung und starkem Reiben mit einem Glasstab plötzlich fest. Die Verbindung erhält man in quantitativer Ausbeute.

Wurde dagegen das benzylätherhaltige Produkt angewandt, so war es nicht möglich, die Verbindung in festem Zustande zu erhalten.

Zur Reinigung wurde die Verbindung aus Alkohol umkrystallisiert. Sie schmilzt bei $60^0.5$.

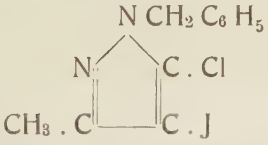
Die Verbindung ist sehr leicht in Aether, leicht in Chloroform und Eisessig, etwas schwerer in Alkohol, Toluol, Ligroin und Petroläther löslich, in Wasser unlöslich.

0,1268 gr. Substanz gaben 0,1479 gr. Ag Cl + Ag Br.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{11} H_{10} N_2 Cl Br.$:	
40,42 % Cl + Br.	40,61 % Cl + Br.

Ich glaubte, mich mit der Bestimmung des Gesamt-Halogens bei dieser und der 1-Benzyl-3-Methyl-4-Jod-5-Chlorpyrazolverbindung begnügen zu können, da der Chlorgehalt des Ausgangsmaterials durch mehrfache Analyse sicher gestellt war.

1-Benzyl-3-Methyl-4-Jod-5-Chlorpyrazol.



Um in 4-Stellung das vorhandene Wasserstoffatom der Methingruppe des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols durch ein Atom Jod zu substituieren, wurden folgende Versuche angestellt.

Eine Lösung von 1 Gramm-Molecül Chlorpyrazol in Eisessig, wozu als Ueberträger etwas Quecksilberchlorid zugefügt war, wurde mit einer Lösung von 2 Molecülen Jod versetzt und am Rückflusskühler während 3 Stunden gekocht. Nach dem Abfiltrieren und Eindampfen entstanden gelbe blätterartige Krystalle, welche mit Quecksilberjodid vermischt waren. Um das Quecksilberjodid zu entfernen, wurde die Substanz mit Aether behandelt.

Nach dem Einengen des Aethers wurde aber ein Oel erhalten, welches das Ausgangsmaterial darstellte. Die Krystalle sind sehr wahrscheinlich eine leicht zersetzliche Doppelverbindung gewesen.

Nachdem es auf diese Weise nicht gelungen war, die fragliche Verbindung herzustellen, liess ich auf das 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol Jod bei Gegenwart von Jodsäure einwirken, eine bekannte Reaktion, die auch von *Michaelis* und *Dorn*[1] und von *Lachwitz*[2] angewandt war.

10 Molecüle 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol und 2 Molecüle Jodsäure wurden mit absolutem Alkohol bis zum Sieden erhitzt und hierzu eine siedend heisse Lösung von 8 Molecülen Jod in absolutem Alkohol gegeben. Die Mischung wurde am Rückflusskühler 3 Stunden auf 50° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von der Jodsäure abfiltriert und im Vacuum eingedampft. Die ölige braune Masse wurde in einen Scheidetrichter gebracht, mit Wasser und Aether behandelt und mit einigen Tropfen Natronlauge entfärbt. Nach dem Verdampfen des Aethers und Umkrystallisieren wurde eine schneeweisse krystallinische Verbindung erhalten, welche bei 80° schmilzt.

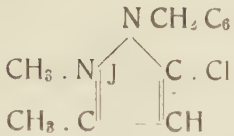
Die Verbindung ist leicht in Aether, Ligroin und Petroläther, etwas schwerer in Alkohol löslich, in Wasser dagegen unlöslich.

0,1842 gr. Substanz gaben 0,2100 gr. Ag Cl + Ag J.

Berechnet für	Gefunden:
C_{11} H_{10} N_2 Cl J:	
48,84 % Cl + J.	48,94 % Cl + J.

1) Ann. 352, 175; Inaug. Diss. Rostock 1906 S. 49.
2) Inaug. Diss. Rostock 1908 S. 30.

Jodmethylat des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols.



Diese Verbindung wurde dargestellt durch zwölfstündiges Erhitzen von 1 Gramm-Molecül 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol mit 1 Gramm-Molecül Jodmethyl und 25 ccm. Methylalkohol im Druckrohr auf 75° — 80°. Es wurde besonders darauf geachtet, dass die Temperatur nicht über 80° stieg, da sich das Jodmethylat sehr leicht zersetzt.

Der Inhalt des geöffneten Druckrohres wurde in ein weites Becherglas eingegossen und mit Methylalkohol nachgespült. Das Ganze wurde alsdann auf einem Wasserbade von 75 bis 80° erwärmt und so in den Vacuum-Exsiccator über Chlorcalcium gebracht. Nach dem Eindampfen krystallisierte das Jodmethylat in grossen derben nadelförmigen Krystallen (eventuell nach dem Impfen) aus, die von der Mutterlauge abfiltriert und auf einem Tonteller getrocknet wurden. Die Mutterlauge wurde mit wasserfreiem Aether versetzt, worin das Jodmethylat völlig unlöslich ist. Hierdurch fiel der Rest des Jodmethylates aus, der durch wiederholtes Dekantieren mit wasserfreiem Aether ziemlich rein erhalten wurde.

Das Jodmethylat stellt so eine gelbe Krystallmasse dar, welche zur Umkrystallisation in wenig absolutem Alkohol gelöst und die Lösung danach mit völlig wasserfreiem Aether versetzt wurde. Dieser Prozess wurde einige

Male wiederholt. Das Jodmethylat scheidet sich bei vorsichtigem Zugiessen des Aethers nur in feinen kleinen blendend weissen Nädelchen aus.

Die Ausbeuten sind hierbei ziemlich schlecht, sie betragen etwa 25 %. Wurde der vom Niederschlage abgegossene Aether eingeengt, der dann erhaltene Rückstand mit Jodmethyl eingeschmolzen und auf 80° erhitzt, so wurde eine etwas höhere Ausbeute, jedoch nicht mehr als 30—35 % erhalten.

Das reine Jodmethylat schmilzt bei 138° unter Zersetzung. Es ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich, in Aether unlöslich.

0,2200 gr. Substanz gaben 0,1493 gr. AgJ.

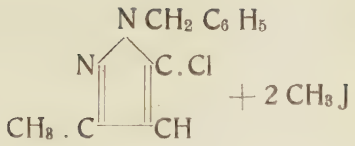
0,2228 gr. Substanz gaben 0,0792 gr. H_2O und 0,3372 gr. CO_2.

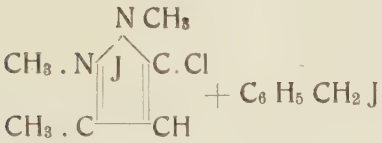
0,3042 gr. Substanz lieferten bei 20° und 764 mm. Barometer-Druck 21,6 ccm. Stickstoff.

0,1903 gr. Substanz gaben 0,2069 gr. Ag_2Cl + AgJ.

Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2ClJ$:	Gefunden:
36,43 % J.	36,68 % J.
46,60 „ J + Cl.	46,68 „ J + Cl.
3,98 „ H.	4,05 „ H.
41,28 „ C.	41,32 „ C.
8,04 „ N.	8,30 „ N.

Wurde das 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol mit Jodmethyl höher als auf 80° erhitzt, so zersetzte sich das zuerst gebildete Jodmethylat teilweise. Eines der Zersetzungsprodukte ist Benzyljodid,

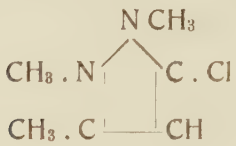




das sich direkt beim Oeffnen der Druckröhre durch seinen Geruch und durch Reizung der Augenschleimhäute kennzeichnet. Wurde der richtig erhitzte Rohrinhalt im Becherglas auf dem siedenden Wasserbade eingeengt, so trat die Zersetzung ebenfalls ein und kennzeichnete sich durch Reizung der Schleimhäute, herrührend von dem gebildeten Benzyljodid. Wurde weiter der Rohrinhalt im Vacuum-Exsiccator über Schwefelsäure eingeengt, so trat Verharzung ein.

Da bei der Jodbestimmung, welche immer durch direktes Fällen mit Silbernitrat in wässeriger Lösung vorgenommen wurde, der Jodgehalt zunahm, wenn das Rohr zu hoch erhitzt war, so wurde nach verschiedenen Versuchen 1 Molecül 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol mit 2 Molecülen Jodmethyl ohne Methylalkohol im Druckrohr eingeschmolzen und 12 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Oeffnen des Druckrohres, worin sich jetzt eine krystallinische Masse sowie ein starker Druck befand, wurde direkt das sehr heftig die Augen reizende Benzyljodid wahrgenommen. Der Inhalt erwies sich als:

das **Jodmethylat** des
1-Methyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols,



welches von *A. Lachwitz*[1] zum ersten Male hergestellt worden ist. Der Inhalt des Rohres wurde zur Entfernung des Benzyljodides erst mit Aether abgespült und danach in absolutem Alkohol gelöst und damit ausgespült. Die Lösung wurde im Vacuum-Exsiccator eingeengt und der Rückstand zur Reinigung wiederholt in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit absolutem Aether wieder ausgefällt.

Das so erhaltene weisse Produkt krystallisiert in feinen Nädelchen und schmilzt bei 242 °. Es ist in Alkohol ziemlich leicht löslich, aber weit weniger wie das bei 138 ° schmelzende Jodmethylat des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols, in Aether unlöslich und in Wasser sehr leicht löslich.

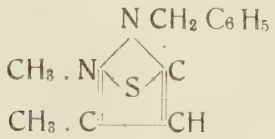
0,1541 gr. Substanz gaben 0,1324 gr. Ag J.

0,2089 gr. Substanz gaben 0,0712 gr. H_2O und 0,2042 gr. CO_2.

Berechnet für $C_6H_{10}N_2ClJ$:	Gefunden:
46,59 % J.	46,45 % J.
26,42 „ C.	26,66 „ C.
3,7 „ H.	3,8 „ H.

1) Inaug. Diss. Rostock 1908 S. 34.

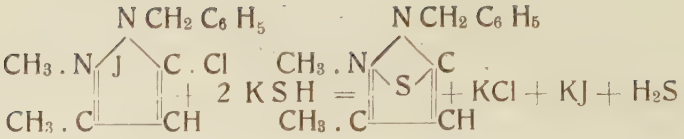
1-Benzyl-2-3-Dimethyl-2-5-Thiopyrazol oder 1-Benzylthiopyrin.



Zur Herstellung dieser Verbindung wurde erst eine Lösung des Jodmethylates des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols in absolutem Alkohol dargestellt; ferner wurde eine Lösung von chemisch reinem Kaliumsulfhydrat durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine Lösung von reinem Aetzkali in absolutem Alkohol bis zur Sättigung bereitet. Die Lösung von Kaliumsulfhydrat wurde in kleinen Portionen und unter ständigem Umschütteln nach und nach zu der Lösung des Jodmethylates, welche in Eiswasser gekühlt wurde, gegossen. Solange sich letztere auf Zusatz der Kaliumsulfhydratlösung noch schmutzig grünlich färbte, war noch nicht alles anwesende Jodmethylat in Thiopyrin übergeführt; sobald aber die Flüssigkeit dauernd gelb gefärbt blieb, war die Umsetzung beendet, und es trat zugleich alkalische Reaktion ein.

Nach dem Zusatz der Kaliumsulfhydratlösung schieden sich Jodkalium und Chlorkalium aus, die durch Absaugen entfernt wurden. Hiernach wurde die Lösung auf dem Wasserbade einige Zeit erhitzt, wobei Schwefelwasserstoff in lebhafter Entwickelung entwich.

Die Umsetzung erfolgt im Sinne nachstehender Gleichung:



Nach dem Erkalten wurde in die alkalische Flüssigkeit trockene Kohlensäure eingeleitet; von dem sich abscheidenden Kaliumcarbonat wurde sie einige Male abgesaugt, und der auf dem Filter verbleibende Rückstand wiederholt sorgfältig mit absolutem Alkohol abgewaschen. Dieses geschah derart, dass der Rückstand in einer Reibschale wiederholt mit absolutem Alkohol angerührt und durch Absaugen von der alkoholischen Flüssigkeit getrennt wurde. Die Kohlensäure wurde solange eingeleitet, bis kein Kaliumcarbonat mehr ausfiel. Von den vereinigten Filtraten wurde der Alkohol zum grössten Teil abdestilliert, wobei der übergehende Alkohol intensiv nach Schwefelalkyl roch. In den Kolben entstanden 2 Schichten, eine ölige und eine wässerige. Nach dem Erkalten war die obere ölige Schicht fest geworden. Diese ziemlich gelbe feste Masse stellte das Thiopyrin dar. Es wurde mit möglichst wenig heissem Wasser aufgenommen, einige Zeit mit frisch geglühter Tierkohle gekocht und dann durch einen Heisswassertrichter filtriert.

Aus der nach dem Filtrieren erhaltenen farblosen wässerigen Lösung schied sich beim Erkalten das Thiopyrin in feinen kleinen Nadeln ab. Diese wurden von der Mutterlauge abgesaugt und mit kaltem Wasser abgewaschen, auf Tonteller gebracht und über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet. Die analysenreine Substanz wurde gewonnen durch Ausziehen des so getrock-

neten Thiopyrins mit wasserfreiem Chloroform auf dem Wasserbade am Rückflusskühler, wodurch noch etwa vorhandene anorganische Salze hinterblieben. Nach dem Filtrieren und Verdunsten des Chloroforms krystallisierte das Thiopyrin in feinen weissen Nadeln aus.

Das so erhaltene Thiopyrin schmilzt bei 169—170° unter Braunfärbung; es ist ziemlich schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser, sehr leicht in Alkohol, Chloroform, verdünnten Säuren und Eisessig löslich, unlöslich in Aether, Ligroin und Toluol.

Mit verdünnter Eisenchloridlösung gibt das Thiopyrin in der Kälte keine Reaktion. Erhitzt man aber die Lösung, so färbt diese sich dunkelrotbraun; diese Färbung bleibt nach dem Erkalten bestehen, ohne dass eine Trübung eintritt.

Mit schwefliger Säure färbt sich das Thiopyrin intensiv gelb, beim Erwärmen löst es sich darin auf und gibt alsdann eine klare Lösung.

Mit Brom zusammengebracht gibt das Thiopyrin in der Kälte einen öligen Niederschlag unter Entfärbung des Broms. Der Niederschlag, welcher nicht näher untersucht wurde, stellt wahrscheinlich das Dibromid dieser Verbindung dar.

0,2062 gr. Substanz gaben 0,2204 gr. $BaSO_4$

Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2S$:	Gefunden:
14,69 % S.	14,67 % S.

Platindoppelsalz des 1-Benzyl-2-5-Thiopyrins.

$[C_{12} H_{14} N_2 S] H_2 Pt. Cl_6$

Wurde zu einer wässerigen salzsauren Lösung des 1-Benzyl-Thiopyrins überschüssige Platinchlorwasserstoffsäurelösung tropfenweise zugefügt, so fiel das Doppelsalz als braunes Pulver aus. Das Doppelsalz ist in Wasser, Alkohol und Aether unlöslich, löslich dagegen in stark salzsäurehaltigem Alkohol. Hierin wurde zur Reinigung das Doppelsalz gelöst und durch Wasser wieder niedergeschlagen. Das Doppelsalz wurde von der Lösung abfiltriert; diese Operation wurde einige Male wiederholt und das Salz auf Ton getrocknet.

Das Platindoppelsalz ist gelbbraun, bildet kleine körnige Krystalle und schmilzt bei 204° unter Zersetzung.

0,2412 gr. Substanz gaben 0,0752 gr. Platin.

Berechnet für $[C_{12} H_{14} N_2 S] H_2 Pt Cl_6$:	Gefunden:
31,07 % Pt.	31,18 % Pt.

Golddoppelsalz des 1-Benzyl-Thiopyrins.

$[C_{12} H_{14} N_2 S. H Cl.] Au. Cl_3$

Diese Verbindung wurde hergestellt durch Eingiessen einer vierprozentigen Goldchloridlösung im Ueberschuss zu einer gekühlten wässerigen salzsauren 1-Benzyl-2-5-Thiopyrin-Lösung. Das Golddoppelsalz fiel dabei direkt als eine ziegelrot gefärbte Verbindung aus.

Der Niederschlag wurde direkt von der Flüssigkeit durch Absaugen an einem kühlen Ort getrennt und mit verdünnter Goldchloridlösung und danach mit

Alkohol und Aether nachgewaschen. Nach dieser Behandlung wurde das Salz auf einen Tonteller gebracht und im Vacuum getrocknet.

Das Golddoppelsalz schmilzt bei 75° unter Zersetzung, ballt sich aber schon bei 54–56° zusammen und zersetzt sich ebenfalls bei längerem Stehen bei 35—40°. Es ist unlöslich in Wasser, Alkohol und Aether, löslich in stark salzsäurehaltigem Alkohol.

0,1974 gr. Substanz gaben 0,0698 gr. Gold.

Berechnet für	Gefunden:
[C_{12} H_{14} N_2 S . H Cl] Au Cl_3:	
35,33 % Au.	35,36 % Au.

Quecksilberchloriddoppelsalz des 1-Benzyl-2-5-Thiopyrins.

[C_{12} H_{14} N_2 S] Hg Cl_2

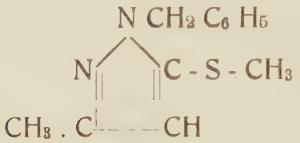
Wurde eine Lösung des 1-Benzyl-Thiopyrins in verdünntem Alkohol mit einer Quecksilberchloridlösung versetzt, so fiel das Doppelsalz sofort als eine weisse körnige Masse aus. Es wurde aus kochendem Wasser umkrystallisiert, worin es allerdings nur sehr schwer löslich ist. Es krystallisierte aus der durch einen Heisswassertrichter filtrierten Lösung in kleinen körnigen Kryställchen aus, welche bei 77° trübe und bei 132° klar schmelzen.

In heissem Alkohol, in Essigsäure, Chloroform und Aether ist es nur einigermassen löslich.

0,2017 gr. Substanz gaben 0,0954 gr. Hg S.

Berechnet für	Gefunden:
[C_{12} H_{14} N_2 S] Hg Cl_2:	
40,89 % Hg.	40,71 % Hg.

1-Benzyl-3-Methyl-5-Thiomethylpyrazol oder Pseudothiopyrin.



Diese Verbindung wurde erhalten durch Destillieren des 1-Benzyl-Thiopyrins im Vacuum bei 59 mm. Barometerdruck. Die isomere Verbindung entsteht dann nur teilweise, da auch unverändertes 1-Benzyl-Thiopyrin mit übergeht. Wurde dagegen bei gewöhnlichem Druck destilliert, so verkohlte alles. Deshalb wurde bei 500 mm. Barometerdruck destilliert. Da jedoch auch hierbei Verkohlung und Schwarzfärbung des übergehenden Oels stattfand, wurde die Verbindung noch einige Male bei 55 mm. destilliert, wobei in dem Fraktionierkolben jedesmal ein Teil verkohlte. Es destillierte zwischen 245—250° ein hellgelbes Oel.

Auch wurde die Verbindung aus dem Jodmethylat des Thiopyrins erhalten und zwar ebenfalls durch Destillation, aber unter einem Druck von 35 mm. Auch dann entsteht ein hellgelbes Oel, das gleichfalls einige Male im Vacuum destilliert wurde, wobei ebenfalls immer ein Teil verkohlte.

Obgleich die Verbindung direkt in einem geschlossenen Gefäss im Dunkeln aufbewahrt wurde, färbte sie sich innerhalb 12 Stunden, und nach 3 bis 4 Tagen war die Farbe dunkelbraun geworden. Bei dieser Braunfärbung findet eine Abspaltung von Schwefel statt. Direkt nach der Destillation analysiert:

0,2275 gr. Substanz gaben 0,2430 gr. $BaSO_4$.

Berechnet für $C_{12}H_{14}SN_2$:	Gefunden:
14,69 % S.	14,67 % S.

Nach drei Tagen analysiert:

0,2011 gr. Substanz gaben 0,1875 gr. $BaSO_4$.

Berechnet für $C_{12}H_{14}SN_2$:	Gefunden:
14,69 % S.	12,80 % S.

Die Verbindung ist in Aether löslich. Durch diese Löslichkeit kann eventuell Pseudothiopyrin von Thiopyrin getrennt werden. Der Körper hatte das spec. Gew. 1,1678 bei 18°. Auch ist er in Salzsäure löslich, wird aber aus der sauren Lösung durch Wasser wieder abgeschieden. Ein salzsaures Salz konnte jedoch weder aus wässeriger noch aus alkoholischer Salzsäure hergestellt werden.

Platindoppelsalz des Pseudothiopyrins.

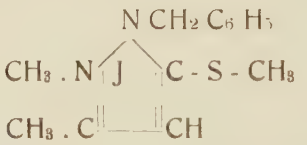
$$[C_{12}H_{14}N_2S]H_2PtCl_6$$

Eine ätherische Lösung von Pseudothiopyrin wurde mit verdünntem Alkohol versetzt, welchem etwas Salzsäure zugesetzt war und zu dieser Mischung Platinchlorwasserstoffsäurelösung gegeben. Das Salz fiel dabei sofort aus. Die Lösung wurde weiter mit Wasser verdünnt und das Salz abgesaugt. Hiernach wurde es aus stark salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert. Das so erhaltene Salz bildet bronzefarbige Blättchen, welche sich beim Erhitzen allmählich dunkler färben, sich dabei zersetzen, aber nicht schmelzen.

0,1320 gr. Substanz gaben 0,0411 gr. Pt.

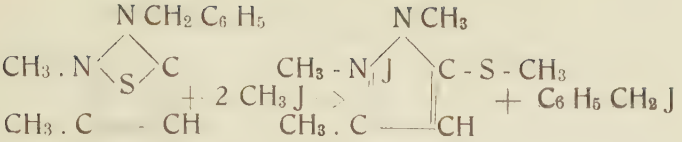
Berechnet für $[C_{12}H_{14}N_2S]H_2PtCl_6$:	Gefunden:
31,07 % Pt.	31,14 % Pt.

Jodmethylat des 1-Benzyl-2-5-Thiomethylpyrius.



Eine absolut-alkoholische Lösung von 1-Benzyl-Thiopyrin wurde mit einer absolut-alkoholischen Lösung von Jodmethyl im Ueberschuss versetzt, und diese Mischung nach vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbade (circa 40°) einige Tage sich selbst überlassen. Die Lösung färbte sich allmählich etwas gelb-bräunlich. Hiernach wurde der Alkohol im Vacuum verdunstet, der Rückstand mehrmals in etwas absolutem Alkohol gelöst und mit absolutem Aether versetzt, wobei das Jodmethylat sich in weissen Kryställchen abschied, welche bei 136—137° schmolzen.

Wenn das Thiopyrin und Jodmethyl in absolut-alkoholischer Lösung längere Zeit am Rückflusskühler gekocht wurden, so machte sich Benzyljodid durch den Geruch und die Reizung der Augen bemerkbar. Es findet hiernach Bildung des von *Lachwitz* dargestellten 1-Methyl-Thiopyrins bezw. dessen Jodmethylats statt.

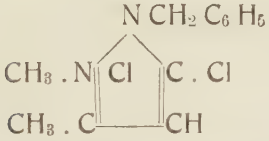


0,1583 gr. Substanz gaben 0,1029 gr. Ag J.

Berechnet für $C_{13} H_{17} N_2 S J$:	Gefunden:
35,25 % J.	35,14 % J.

Chlormethylat des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols.

Antipyrinchlorid.



Das Jodmethylat des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols wurde in Wasser gelöst und zu dieser Lösung die etwa achtfache Menge frisch gefällten und gut ausgewaschenen Chlorsilbers gefügt. Es trat fast sofort eine Farbenänderung des Halogensilbers auf, verursacht durch das Entstehen des Jodsilbers. Diese Mischung wurde noch einige Zeit auf dem Wasserbade in einer flachen Porzellanschale unter Umrühren mässig erwärmt. Hiernach wurde das Halogensilber abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbade vorsichtig stark eingedampft; es blieb eine klare sirupartige Masse zurück. Nach mehrwöchigem Stehen in starkem Vacuum über Schwefelsäure wurde diese Masse allmählich fest. Die so entstandene krystallinische

Substanz wurde mit sehr wenig absolutem Alkohol aufgenommen und mit wasserfreiem Aether wieder niedergeschlagen. Nach dem Absetzen der Substanz im Exsiccator wurde der Aether abgegossen. Diese Operation wurde verschiedene Male wiederholt. Die so erhaltene krystallinische Substanz war so hygroscopisch, dass dieselbe über konzentrierter Schwefelsäure im Vacuum immer feucht blieb und beim Oeffnen des Exsiccators, auch wenn getrocknete Luft eingelassen wurde, schnell zerfloss. Die Substanz wurde deshalb längere Zeit über Phosphorpentoxyd im Vacuum aufbewahrt, nachdem sie einige Male im Trockenschrank bei 80—85° mehrere Stunden getrocknet war.

Das so erhaltene Benzylantipyrinchlorid ist eine gelbliche krystallinische Substanz, welche in Wasser, Alkohol und Säuren löslich, dagegen in Aether, Chloroform, Petroläther und Ligroin unlöslich ist. Es gibt mit Quecksilberchlorid eine Fällung. Die Verbindung spaltet bei 151—152° Methylchlorid ab und geht dabei in das erwähnte 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol über. Die nicht vollständig trockene Verbindung dagegen spaltet unregelmässig bei niedriger Temperatur Methylchlorid ab.

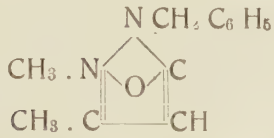
0,1924 gr. Substanz gaben 0,1054 gr. Ag Cl. (direkt gefällt.)

0,1697 gr. Substanz gaben 0,1877 gr. Ag Cl. (im Druck-Rohr mit HNO_3 erhitzt.)

Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2Cl_2$:	Gefunden:
13,79 % Cl.	13,54 % Cl.
27,59 „ Cl_2.	27,35 „ Cl_2.

1-Benzyl-2-3-Dimethyl-5-Pyrazolon oder 1-Benzyl-2-5-Antipyrin.

$C_{12}H_{14}N_2O$.



Zu einer wässerigen Lösung des Jodmethylates von 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol wurde in einer geräumigen flachen Porzellanschale etwa die zehnfache Menge frisch hergestellten Silberoxyds gegeben und diese Mischung auf dem Wasserbade unter Umrühren bis zur Trockene eingedampft. Nach Zufügung von etwas Wasser wurde wiederum eingedampft und diese Operation einige Male wiederholt.

Die Lösung wurde anfangs mit Chloroform ausgeschüttelt, worin die Antipyrine im allgemeinen leicht löslich sind. Die auch durch mehrmaliges Ausschütteln und Abdampfen des Chloroforms erhaltene Menge Antipyrin war verhältnismässig gering, da das Antipyrin fast ebenso leicht in Wasser löslich ist.

Nachher stellte sich heraus, dass es zweckmässiger ist, die völlig eingedampfte Lösung mit absolutem Alkohol zu behandeln und durch mehrmaliges Filtrieren das Silberoxyd zu entfernen. Die Menge des in Lösung bleibenden Silberoxydes ist so bedeutend geringer. Die alkoholische Lösung wurde stark eingedampft und der Rest in einen Kolben gebracht. Durch Einstellen dieses Kolbens in Vacuum wurde der noch anwesende Alkohol verdunstet.

Man erhält so eine bräunliche harzige Substanz,

aus welcher man das Antipyrin durch mehrmaliges Auskochen mit einer Mischung von Petroläther und Ligroin und Verdunstenlassen sogleich in Blättchen erhält. Dieses Produkt wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle gekocht, filtriert, eingedampft und alsdann durch Aufnehmen in Ligroin-Petroläther und Wiedereindampfen in schönen Blättchen erhalten.

Das so gewonnene Antipyrin gibt in sehr verdünnter Lösung mit Eisenchlorid eine intensive Rotfärbung und mit salpetriger Säure in konzentrierterer Lösung eine Grünfärbung, beides charakteristische Reaktionen für Antipyrin[1]. Letztgenannte Färbung verschwindet nach 24 Stunden wieder. Die Empfindlichkeit ist nicht so gross wie bei der 1-Phenyl-Verbindung.

Die Verbindung schmilzt bei 96 °. Der Schmelzpunkt wird durch minimale Verunreinigungen sehr erheblich heruntergesetzt. Längere Zeit auf 100—103 ° erhitzt, wird die Flüssigkeit gelb, nachher braun und alsdann beim Abkühlen nicht mehr fest. Die Verbindung ist also ebenfalls nicht so beständig wie das *Knorr*'sche Antipyrin.

Sie ist in Wasser, Alkohol und Chloroform leicht löslich, viel schwerer in Ligroin und Petroläther, Aether und Toluol.

0,1107 gr. Substanz gaben 0,2886 gr. CO_2 und 0,0761 gr. H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2O$:	Gefunden:
71,24 % C.	71,10 % C.
6,98 „ H.	7,68 „ H.

1) Ber. 17, 549.

Platindoppelsalz des
1-Benzyl-2-3-Dimethyl-5-Pyrazolons.

$[C_{12}H_{14}N_2O . HCl]_2 . PtCl_4 + 2H_2O$.

Als zu einer nicht zu verdünnten wässerigen Lösung von 1-Benzyl-2-5-Antipyrin ein Ueberschuss von Platinchlorwasserstoffsäure gefügt wurde, fiel nach einiger Zeit das Platindoppelsalz aus. Das Doppelsalz wurde auf ein Filter gebracht, mit Wasser gewaschen und mit Alkohol und Aether nachgewaschen. Darauf wurde es im Exsiccator getrocknet.

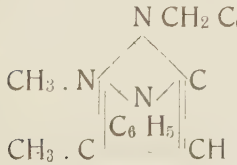
Das Doppelsalz stellt eine schöne orangefarbige Krystallmasse dar, welche 2 Molecüle Krystallwasser enthält und bei 192 ° unter Zersetzung schmilzt.

Die Verbindung ist in Wasser löslich, obwohl schwer, in Alkohol und Aether unlöslich.

0,1281 gr. Substanz bei 105 ° getrocknet zeigten einen Gewichtsverlust von 0,006 gr. und ergaben nach dem Verbrennen 0,0294 gr. Pt.

Berechnet für $[C_{12}H_{14}N_2O . HCl]_2 . PtCl_4 + 2H_2O$:	Gefunden:
4,24 % H_2O.	4,68 % H_2O.
22,92 „ Pt.	22,95 „ Pt.

Versuche zur Darstellung
des **1-Benzyl-2-5-Anilopyrins.**



Ein Molecül Jodmethylat des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols wurde mit 2 Molecülen frisch destilliertem

Anilin im Oelbade etwa 4 Stunden auf 125° erhitzt. Das grüne Reaktionsprodukt löst sich nicht in Wasser auf. Es wurde deswegen in Salzsäure gelöst und zu dieser Lösung Natronlauge gefügt. Das überschüssige Anilin wurde durch Wasserdampf übergetrieben und der Rückstand mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Aethers blieb ein grünlich-braunes Oel zurück, das trotz starken Reibens und Abkühlens nicht fest wurde.

Darauf wurde versucht, es in das Jodwasserstoffsäuresalz überzuführen, weshalb es in Salzsäure gelöst wurde. Es schied sich dabei viel grünes Harz ab.

Ein Teil dieser Lösung wurde bei niedriger Temperatur eingeengt und hieraus ein vermutlich salzsaures Salz gewonnen, das bei 191° unter Zersetzung schmilzt. Das Salz ist krystallinisch und weiss, wird aber beim Liegen auf einem Tonteller im Exsiccator grün. Umkrystallisieren in Wasser war unmöglich, da alsdann sofort das grüne Oel wieder entstand.

Zum anderen Teil der Lösung wurde eine sehr konzentrierte Jodkaliumlösung zugefügt. Hierbei entstand ein geringer Niederschlag, der sich aber allmählich löste. Da die jodwasserstoffsauren Salze der Anilopyrine in Wasser schwer löslich sind, muss es dahin gestellt bleiben, ob der Niederschlag das fragliche Salz war. Die Harzbildung machte eine weitere Untersuchung unmöglich. Da hiermit auch das sehr kostbare Material erschöpft war, konnten leider in dieser Richtung keine Versuche mehr angestellt werden.

Die Ergebnisse im Vergleich einiger bekannter Pyrine.

Die auf Seite 59 dieser Abhandlung befindliche Tabelle gibt eine Gegenüberstellung der von mir dargestellten und der analogen bereits bekannten Verbindungen und ihrer Schmelzpunkte.

Hieraus ist zu erkennen, dass die 1-Benzyl-Verbindungen, falls diese in 2-Stellung keine Alkylgruppe tragen, regelmässig höher als die 1-Phenyl-Verbindungen schmelzen und sich sogar ohne Verminderung des Luftdruckes bei ziemlich hohen Temperaturen ohne Zersetzung destillieren lassen. Auch das 1-Benzyl-3-Methyl-5-Pyrazolon lässt sich bei gewöhnlichem Druck ohne Zersetzung destillieren; dessen Siedepunkt liegt nahe dem des Benzyläthers, sodass keine genaue Angabe gemacht werden kann.

Die Herstellung des 1-Benzyl-3-Methyl-4-5-Dichlorpyrazols wurde ebenfalls versucht. Zwei Methoden, Erhitzen von 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol mit Phosphorpentachlorid im Einschmelzrohr auf 140° einerseits und längeres Stehenlassen einer Mischung beider Stoffe im Chlorcalciumexsiccator andererseits,

gaben nicht das gewünschte Resultat. In beiden Fällen wurde ein gelbes Oel erhalten, das nicht in festen Zustand zu bringen war. Da im allgemeinen die Schmelzpunkte der 4-Chlor-, 4-Brom- und 4-Jod-Verbindungen in dieser Reihenfolge regelmässig ansteigen, so ist es vorauszusetzen, dass die 4-Chlorverbindung bei 39—40° schmilzt. Es kann daher durch kleine Verunreinigungen die Krystallisation auch bei niedrigeren Temperaturen (Eis-Kochsalz-Mischung) verhindert sein.

Die 1-Benzyl-, nicht in 2-Stellung alkylierten Verbindungen zeigen einen höheren Schmelz- und Siedepunkt als die damit übereinstimmenden 1-Phenyl-3-Methyl- und 1-Methyl-3-Methyl-Verbindungen, einen niedrigeren als alle übrigen in der Tabelle angeführten Reihen. Diese Benzyl-Verbindungen sind im Gegensatz zu den in 2-Stellung alkylierten Verbindungen s e h r beständig.

Ist das Stickstoffatom in der 2-Stellung methyliert, so ist die Verbindung sehr unbeständig geworden.

Alle Verbindungen, welche über das Jodmethylat erhalten wurden, schmelzen allgemein niedriger, als die damit übereinstimmenden Verbindungen in der 1-Phenyl-, der 1-Methyl-3-Phenyl-, der 1-Phenyl-3-Phenyl- und der 1-α-Naphtyl-3-Methyl-Reihe.

Für die Herstellung des Jodmethylats sind besondere Massregeln zu treffen. Eigentümlich ist es, dass, wie durch zahlreiche Versuche festgestellt wurde, bei der Methylierung mit Jodmethyl bei 100° das Jodmethylat des 1-Methyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols erhalten wurde. Bei Anwendung der berechneten Menge Jodmethyl wurde ein Gemisch etwa vom Schmelzpunkt

200 °, bei Anwendung eines Ueberschusses von Jodmethyl wurde glatt das Jodmethylat vom Schmelzpunkt 240 ° (242 ° corr.) [1] erhalten. Das Jodmethylat des 1-Methyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol entstand ebenfalls noch bei 95 ° und bei 90 °, sogar auch bei 85 ° in geringer Menge, was durch die Analysen und Schmelzpunkte festgestellt wurde. Die Methylgruppe wirft also die Benzylgruppe in 1-Stellung glatt aus der Verbindung heraus. Die Methylgruppe scheint also eine grosse Affinität zu dem Stickstoffatom in 1-Stellung zu haben.

Die Pyrazolderivate reagieren selbst meistens neutral und lösen sich, wenn die 1-Stellung durch ein Wasserstoffatom besetzt ist, in Natronlauge. Eine Natriumverbindung wird dabei meistens nicht in festem Zustande erhalten[2]. Durch Aenderung der Temperatur gelang es, das Jodmethylat des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols zu erhalten. Diese Verbindung war genau wie die anderen Jodmethylate ganz besonders reaktionsfähig, zeichnete sich aber durch eine grosse Empfindlichkeit gegen höhere Temperatur aus. So verträgt die Verbindung eine Erhitzung auf dem siedenden Wasserbade nicht.

Die Herstellung eines Jodaethylates wurde ebenfalls versucht. Es musste hierbei etwas höher erhitzt werden. Aus 10 gr. angewandter Substanz wurden 8 kleine Krystalle erhalten, welche nicht einmal rein waren. Bei der Herstellung dieser Verbindung wird auch die Temperatur von grosser Wichtigkeit sein.

---

1) Lachwitz, Inaug. Diss. Rostock 1908.

2) Pyrazol-Natrium ist ein farbloser schleimiger Niederschlag.

Von den über das Jodmethylat erhaltenen Verbindungen ist noch zu erwähnen, dass das 1-Benzyl-5-Thiopyrin einen höheren Schmelzpunkt besitzt als das 1-Phenyl-5-Thiopyrin. Das Antipyrin welches sich laut vorstehender Mitteilung neben einer harzartigen öligen Masse aus dem Jodmethylat bildet, wird allerdings noch durch direkte Methylierung des 1-Benzyl-3-Methyl-5-Pyrazolon zu erhalten sein.

Weiter ist noch das Pseudo-Thiopyrin anzuführen, das, wie vorauszusetzen war, sehr leicht zersetzbar ist; bei gewöhnlicher Temperatur zersetzt es sich innerhalb 24 Stunden und hat alsdann einen stechenden Geruch.

Weiteres ist aus der Tabelle ersichtlich.

Als Resultat darf also gesagt werden,

dass die 1-Benzyl-Verbindungen, wenn diese in 2-Stellung alkyliert sind, weit unbeständiger sind, als die damit übereinstimmenden Verbindungen in der 1-Phenyl-Reihe. Diejenigen 1-Benzyl-Pyrazole, welche in 2-Stellung nicht alkyliert sind, zeichnen sich durch grosse Beständigkeit aus.

	1-H, 3-Methyl,	1-H, 3-Phenyl,	1-Methyl, 3-Methyl,	1-Methyl, 3-Phenyl,	
5-Pyrazolon	215-220° *1*	236° *3*	116° *5*	207° *6*	
Siedepunkt d. 5-Pyrazolons				230-240° *7*	
5-Chlorpyrazol	118-119° *2*	142° *4*	Öl *5*	62° *7*	
Siedepunkt des 5-Chlorpyr.	249-250° *2*	295° *4*	157° *5*	296-297° 276° *7*	be
4-Chlor-5-Chlorpyrazol	1	95-96° *4*	22° *5*	25,5° *8*	
4-Brom-5-Chlorpyrazol	*2*	90° *4*	36,5° *5*	65° *8*	
4-Jod-5-Chlorpyrazol	*2*		64,5° *5*	105° *8*	
Jodmethylat des 5-Chlorpyr.			240-242° *2*	167° *8*	
Chlormethyl. des 5-Chlorpyr.			230° mit K. W. 252° wasserfr. *2*	70° mit K. W. 130° wasserfr. *8*	11 22
Antipyrin			52°? 40,5° *2 u. 5*	108° *7*	
Platindoppelsalz des Antipyr.					
Thiopyrin			147° *2*	178° *7*	
Platindoppelsalz des Thiopyr.			320° *2*	231° *8*	
Golddoppelsalz des Thiopyr.					
Quecksilberdoppels. d. Thiop.			254° *2*	4° *8*	
Pseudothiopyrin			Öl *2*	Öl *8*	3
Platindoppels. d. Pseudothiop.			264° *2*	204° *8*	
Jodmethylat des Thiopyrins			119° *2*	102,5° *7*	90 192
Salzs. Salz d. Anilopyrins			238° *2*		

Literatur

1. Journ. 39, 24; Ber. 22, Ref. 134.
2. Lachwitz, Diss. Rostock 1908.
3. Thun, Diss. Erlangen 1890; B. Sjollema, Diss. Jena 1893; Journ. 2, 50, 515.
4. Ann. 352, 159; W. Rassmann, Diss. Rostock 1902.
5. E. Hadank, Diss. Rostock 1909.
6. Journ. 52, 34.
7. Dorn, Diss. Rostock 1906; Ann. 352, 179 u. 187.
8. Ann. 352, 174, 175, 172, 185 u. 188.
9. Ber. 16, 2597; Ann. 238, 199.
10. Ber. 31, 2908.
11. Ber. 32, 2408.
12. Ber. 32, 2400.
13. Ber. 17, 549; Ber. v. Höchst. 1903.

nenyl, ethyl,	1-Benzyl, 3-Methyl,	1-o-Tolyl, 3-Methyl,	1-p-Tolyl, 3-Methyl,	1-3-Diphenyl,	1-α-Naphtyl, 3-Methyl,	1-β-Naphtyl, 3-Methyl,
° *9*	199° ?	183° *20*	140° 138° *18*	137° *21*	? *24*	190° *26*
° *9*	315° ?					
10	Öl		30° *19*	49° *22*	46° *25*	
nm 142° *10*	299-300°		2 ° *19*		bei 20 mm 190-195° *25*	12 mm 205° *25*
11			57° *19*			
11	60,5°		66° *19*		62° *25*	65° *25*
	80°					
11	138°		245° *19*	172° *22*	201° *25*	212° *25*
m. K. W. serfr. *12*	151-152° wasserf.		232° wasserf. *19*	194° *22*	142° *25*	138° *25*
13	96°			150° *23*	192° *25*	128° *25*
14	192°					
15	169-170°			163° *22*	211° *25*	135° *25*
15	204°			Schmilzt nicht *22*		
15	75°					
15	132°					
7° *16*	Öl			Öl *22* 11 mm 225°		
16	Schmilzt nicht					
n. K. W. serfr. *15*	135-137°			185° *22*		
17	191° ?					

Tabelle.

14. Ann. 238, 204.
15. Ann. 320, 7 u. 14.
16. Ann. 331, 222.
17. Ber. 36, 3276.
18. Ber. 17, 550; Hippmeier, Diss. Jena 1894.
19. Sudendorf, Diss. Rostock 1901.
20. Ber. 17, 549.
21. Ber. 20, 2546.
22. W Willert, Diss. Rostock 1907.
23. Ber. 20, 2549; W. Willert, Diss. Rostock 1907.
24. Knorr?
25. Bramkamp, Diss. Rostock 1901.
26. Ber. 17, 550; Max Müller, Diss. Jena.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis im chemischen Institut der Universität Rostock ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Michaelis, für die freundliche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge, die derselbe mir während meiner Arbeit stets in reichem Masse zu Teil werden liess, auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Johann Ernst Bosz, geb. am 16. Mai 1882 in Amsterdam, absolvierte die Oberrealschule und bezog Herbst 1903 die Universität Amsterdam. Herbst 1907 setzte ich meine Studien an der Universität Rostock fort und bestand dort am 11. Februar 1909 das Examen rigorosum.

Meine Lehrer waren in Amsterdam die Herren Professoren und Dozenten:

Lobry de Bruyn, Bakhuis Roozeboom, Holleman, van der Waals, Sissingh, Hugo de Vries, Korteweg, Ed. Verschaffelt, E. Dubois, Schoorl, Aten, Reicher, v. Laar, Blanksma, Jaeger, Steger, Fokker, Saltet und v. Loghem;

in Rostock die Herren Professoren:

A. Michaelis, Falkenberg, Heydweiler, Heinrich, Störmer, Honcamp.

Allen diesen Herren gebührt mein Dank.